

Aus dem Institut für Arbeits- und Sozial-Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. H.Valentin)

Der Zink- und Kupferspiegel im Serum hitzeadaptierter Schwerarbeiter

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Horst-Peter Ehrhardt
aus
Rosenheim

D 29

1970

1970 294

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. H. Valentin

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. G. Lehnert

Korreferent: Prof. Dr. med. H. Valentin

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 7. 70

Der Zink- und Kupferspiegel im Serum hitzeadaptierter Schwerarbeiter

D. SZADKOWSKI, H.-P. EHRHARDT*, K.-H. SCHALLER
und G. LEHNERT

Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. H. VALENTIN)

Eingegangen am 2. April 1969



Serum Zinc and Copper in Heat Exposed Workers

Summary. Serum copper and zinc were determined in 55 heat exposed workers. As liver screening tests analyses of SGOT, SGPT, alkaline phosphatase in serum, and an electrophoresis were performed too. A control group of 27 heavy workers had no heat exposure.

In heat exposed workers serum copper and zinc were decreased. SGOT and alkaline phosphatase in serum were increased but this is no sufficient sign for liver injury. The elevated SGOT level is rather due to a secondary hyperaldosteronism described in heat exposed workers formerly. The hyperaldosteronism does not protect against a loss of copper and zinc by sweat.

Zusammenfassung. Zink und Kupfer im menschlichen Organismus sind arbeitsmedizinisch unter den verschiedensten Aspekten von Interesse. In Ergänzung zu früheren Untersuchungen über den Mineral- und Spurenelementhaushalt chronisch hitzebelasteter Schwerarbeiter sollte in der vorliegenden Arbeit geprüft werden, ob es unter derartigen Arbeitsplatzbedingungen zu einer negativen Bilanz von Zink und Kupfer kommt. Gleichzeitig sollte der Frage nachgegangen werden, ob Beziehungen zwischen Veränderungen des Serumzinks einerseits und eventuellen hitzebedingten Leberparenchymschäden andererseits bestehen.

Bei 55 Hitzearbeitern eines Stahlwerkes wurden neben Serumkupfer und Serumzink als leberdiagnostische Screening-Tests die Aktivitäten der SGOT, SGPT und alkalischen Serumphosphatase bestimmt sowie eine Serumweißelektrophorese durchgeführt. Als Vergleichskollektiv dienten 27 Schwerarbeiter ohne Hitzeexposition aus dem gleichen Werk.

Die Untersuchungen ergaben für die Hitzearbeiter (für das Vergleichskollektiv) folgende Mittelwerte und Standardabweichungen:

Serumzink	100,8 ± 14,1 µg-%	(124,1 ± 18,3 µg-%)
Serumkupfer	103,3 ± 20,1 µg-%	(121,7 ± 15,3 µg-%)
SGOT	16,694 ± 5,994 mU/ml	(9,159 ± 3,313 mU/ml)
SGPT	12,620 ± 6,532 mU/ml	(9,885 ± 3,013 mU/ml)
alkalische Serumphosphatase	31,176 ± 10,165 mU/ml	(25,692 ± 7,542 mU/ml)

Albumine	55,76 $\pm$ 4,94 %	(56,02 $\pm$ 3,83 %)
α_1 -Globuline	4,47 $\pm$ 0,99 %	(4,83 $\pm$ 1,10 %)
α_2 -Globuline	7,87 $\pm$ 1,88 %	(7,56 $\pm$ 1,53 %)
β -Globuline	13,69 $\pm$ 2,33 %	(12,81 $\pm$ 1,71 %)
γ -Globuline	18,40 $\pm$ 3,02 %	(18,78 $\pm$ 3,02 %)

Die Differenzen zwischen beiden Gruppen sind für Zink, Kupfer, SGOT und die alkalische Serumphosphatase statistisch signifikant. Daraus ergibt sich jedoch kein Hinweis für eine hitzebedingte Leberparenchymschädigung. Die Erhöhung der SGOT-Aktivitäten muß auf den bei Hitzearbeitern beschriebenen sekundären Hyperaldosteronismus zurückgeführt werden. Dieser besitzt aber offenbar keine protektive Wirkung gegen einen Verlust von Kupfer und Zink im Schweiß.

Einleitung

Arbeitsmedizinisch ist der Zink- und Kupferstoffwechsel unter verschiedenen Aspekten von Interesse. In diesem Zusammenhang sei an das Metaldampffieber und die unerwünschten Dekorporationen bei der Therapie beruflich bedingter Schwermetallintoxikationen erinnert. Welche gesundheitlichen Konsequenzen die von CONSOLAZIO u. Mitarb. (1964) beschriebene negative Kupfer-Bilanz bei Hitzearbeitern hat, kann gegenwärtig noch nicht abgesehen werden. Eine Beeinträchtigung des Zinkhaushaltes durch die unter chronischer extremer Hitzebelastung auftretenden Zinkverluste im Schweiß wird von PRASAD (1965) diskutiert.

In der neueren Literatur wird einerseits über erniedrigte Zinkspiegel bei chronischen Leberschäden berichtet. Andererseits besteht in der werksärztlichen Praxis gelegentlich der Eindruck, daß unter Hitzearbeit vermehrt Lebererkrankungen auftreten (WINKLER, 1968). Es sollte daher in der vorliegenden Arbeit geprüft werden, ob sich als Ausdruck einer hitzebedingten negativen Zinkbilanz oder einer chronischen Leberparenchymschädigung eine Erniedrigung des Serum-Zinkspiegels objektivieren läßt. Dabei sollte im Rahmen von Untersuchungen am Arbeitsplatz die Leberfunktion durch eine Reihe entsprechender labor-diagnostischer Screening-Tests überprüft werden. Gleichzeitig sollte der bei Hitzearbeitern beschriebene Hyperaldosteronismus hinsichtlich seiner protektiven Wirkung auf den Serum-Kupferspiegel untersucht werden.

Physiologie und Pathophysiologie des Zinkstoffwechsels

Als essentielles Bioelement findet sich Zink in allen Lebewesen. Es beeinflußt offenbar vor allem das pflanzliche und tierische Wachstum (BERSIN, 1963). Zinkmaskierungen mit EDTA bewirken z. B. bei *Drosophila* Zwergwuchs (STEFFENSEN, 1957). Einige Mikroorganismen benötigen Zink zur Verwertung der energiereichen Phosphate, so daß ein Zinkmangel die Synthese der Ribonucleinsäure und somit die Proteinbildung beeinflußt. In der Ernährung der Haustiere ist Zink ebenso notwendig wie Eisen. Zinkmangel bewirkt hier wie auch beim Menschen schwere Dermatitiden (BLAMBERG u. Mitarb., 1960).

Im Eiweiß- und Kohlenhydratstoffwechsel beeinflußt Zink als Bestandteil vieler Enzyme zahlreiche Funktionen. Zinkhaltige Metalloenzyme sind z. B. die Carboanhydrase (MANN u. KEILIN, 1938), Carboxypeptidase und mehrere Dehydrogenasen. Viele Enzymsysteme, deren Wirkung von der Anwesenheit freier Thiolgruppen bestimmt wird, können durch höhere Zinkkonzentrationen inhibiert werden. Aktivierende Einflüsse auf die Cysteinthyrosinase (LOUGHLIN u. TRIKOJUS, 1960), Homocystein-Transmethyase (SHAPIRO u. Mitarb., 1959), Aldolase (BERTRAND u. DE WOLF, 1959) und die Cystein-Desulphydrase (STEENSHOLT u. FLIKKE, 1958) sind bekannt. Ähnlich Calcium entfaltet Zink gegenüber manchen Enzymen, z. B. α -Amylase, eine gewisse Schutzwirkung. Solche Enzyme werden, wenn sie ankomplexiertes Zink enthalten, nicht von Proteasen angegriffen.

Der Erwachsene nimmt mit der Nahrung täglich ca. 10—15 mg Zink zu sich. Akute Giftwirkungen treten bei Aufnahme von 150 mg Zink ein (HÖGL u. SULSER, 1951). Toxische Mengen bewirken Übelkeit, Erbrechen, Koliken und Diarrhoe, bei chronischer Zufuhr kommt es zu Schleimhautkatarrhen des Magen-Darm-Kanales.

Zink im menschlichen Vollblut verteilt sich zu 85% auf die Erythrocyten, zu 12% auf das Plasma und zu 3% auf die Leukocyten (BERSIN, 1963). Im Serum liegt Zink zu 34% fest und zu 66% locker an Eiweiß gebunden vor. Der Toleranzbereich des Zinkspiegels im Serum liegt nach HAAS u. Mitarb. (1967) bei 85—140 $\mu\text{g}\cdot\%$.

Viele Komplexbildner, wie Acetylsalicylsäure (WENDEL, 1961), EDTA, Penicillamin, Isoniazid, BAL, Hydralazin, Diphenylthiocarbazon und Neomycin können Zink über den Harn dekorporieren (ESCHSTRUTH, 1969). So ist die nach längerer Zufuhr von Diphenylthiocarbazon zu beobachtende Erblindung auf einen Zinkmangel zurückzuführen. Eine Erhöhung der Zinkausscheidung infolge eines Konzentrationsanstieges der Bioliganden im Harn ist auch nach Alkoholabusus, bei Albuminurien und Porphyrien, ferner bei Diabetes mellitus, Nephrosen und bei Lebercirrhosen zu beobachten (SEICHIRO, 1960). VALEE u. Mitarb. (1956) hatten an 5 Patienten mit Lebercirrhosen eine gegenüber Gesunden signifikante Erniedrigung der Serumzinkkonzentration sowie eine überhöhte Zinkausscheidung im Harn festgestellt. PRASAD (1965) fand an einem Kollektiv mit einer alkoholischen Cirrhose eine der Schwere der Erkrankung entsprechende Erniedrigung der Serumzinkwerte mit einer korrespondierenden Erhöhung der Zinkausscheidung im Harn. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen KALLAI u. Mitarb. (1968) bei einer Untersuchung von 40 Patienten mit Lebercirrhosen, bei denen sich jedoch keine strenge Korrelation zwischen der Zinkkonzentration und dem klinischen Bild oder dem pathologischen Prozeß ergab.

WOLFF (1951) fand aber nicht nur bei Lebercirrhosen, sondern auch bei frischen Leberzellschäden eine mehr oder weniger ausgeprägte Erniedrigung des Serumzinkspiegels, die mit zunehmender Besserung eine normalisierende Tendenz bot. Zu den gleichen Ergebnissen gelangten kürzlich HALSTED u. Mitarb. (1968). Diese Befunde decken sich allerdings insofern nicht mit denen von KAHN u. Mitarb. (1965), als diese Autoren bei ihren untersuchten Virushepatitiden signifikant erhöhte Serumzinkwerte fanden. Bei Tetrachlorkohlenstoff-Cirrhosen konnte aber auch KAHN (1967) tierexperimentell erniedrigte Serumzinkspiegel nachweisen.

Physiologie und Pathophysiologie des Kupferstoffwechsels

Kupfer ist wie Zink ein essentielles Bioelement. Der größte Teil des Metalls liegt im Blut in Form einer stabilen, indirekt reagierenden Verbindung als Ceruloplasmin vor, dessen Eiweißanteil ein Globulin ist. Nur zum kleineren Teil ist das Plasmakupfer lose an Albumin gebunden oder völlig frei und daher äußerst diffusionsfähig. Die Kupferaufnahme des Erwachsenen beträgt bei normaler Ernährung

2–5 mg/Tag. Hieraus resultiert ein Serum-Kupferspiegel von 100–140 $\mu\text{g}\%$. Kupfer wird normalerweise fast ausschließlich durch die Leber in die Galle ausgeschieden und in einer Menge von ca. 2 mg/Tag im Kot eliminiert. Im Harn werden in der Regel nur 10–50 μg /die ausgeschieden (SCHOEN, SÜDHOF, 1965).

Bei Lebererkrankungen, und zwar vornehmlich beim extrahepatischen Verschlaußikterus und in geringem Maße auch bei der akuten Hepatitis findet sich meist eine je nach Art und Schwere der Erkrankung verschiedene Erhöhung des Serum-kupferspiegels.

Methode

Stichprobenauswahl

Hitzebelastetes Kollektiv

Untersucht wurden 55 Hitzearbeiter (24–65 Jahre) eines Stahlwerkes. Es handelte sich dabei um 34 Ofenarbeiter, 11 Grubenarbeiter und 10 Walzwerkerarbeiter desselben Betriebes. Die Arbeiter waren an den hitzebelasteten Arbeitsplätzen im Mittel 9 Jahre eingesetzt. Am Tage der Untersuchung waren sie 4–7 Std beschäftigt.

Aufgabe der Ofenarbeiter ist einmal die Beschickung und der Abstich der Siemens-Martin-Öfen, zum anderen das Einfüllen des flüssigen Stahls (1580–1660°C) aus der Gießpfanne in die Gußformen (Kokillen). Die Grubenarbeiter bereiten die Gruben für den Verguß vor und besorgen deren Ausräumung nach dem Vergießen. Die Arbeiter des Walzwerkes haben den noch glühenden Stahl (800–1000°C) auf den vorgeschriebenen Bahnen der Walzstraßen zu halten und die noch heißen Bündel des gewalzten und zugeschnittenen Stahls zu stapeln. Aufgrund dieser Tätigkeit ist das untersuchte Kollektiv als extrem hitzebelastet anzusehen (vgl. auch S. 207, Ergebnisse, Klimamessungen).

Vergleichskollektiv

Als nicht hitzeexponiertes Vergleichskollektiv wurden 27 klinisch gesunde Arbeiter (17–53 Jahre) aus der Schlosserei, der Elektrikerwerkstatt und der Putzerei des gleichen Betriebes ausgewählt. Das Ausmaß ihrer körperlichen Tätigkeit entsprach weitgehend dem des hitzeexponierten Kollektivs. Die Probanden waren im Mittel 6,4 Jahre an ihrem Arbeitsplatz eingesetzt und hatten am Tag der Untersuchung ca. 3 Std gearbeitet.

Auswahl der leberdiagnostischen Untersuchungsmethoden

Nach SCHOEN und SÜDHOF (1965) stehen zur Zeit für die Abklärung von Leberschäden eine Reihe leberdiagnostischer Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Unter Berücksichtigung ihrer Aussagefähigkeit und der Möglichkeiten einer Untersuchung am Arbeitsplatz wurden folgende Verfahren ausgewählt:

- Serum-Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminasen (SGOT)-Aktivität,
- Serum-Glutaminsäure-Pyruvat-Transaminasen (SPGT)-Aktivität,
- alkalische Phosphatase im Serum,
- Serumeiweißelektrophorese.

Gewinnung des Untersuchungsmaterials

Bei beiden Kollektiven wurden während der Schicht mit metallfreien Einmalspritzen Venenblutproben entnommen. Die so gewonnenen 20 ml Blut wurden zur Metallbestimmung und zur Durchführung der leberdiagnostischen Untersuchungen sofort zentrifugiert und weiter aufbereitet.

Klimamessungen

Am Tage der Blutentnahme wurden am Arbeitsplatz folgende Klimamessungen durchgeführt:

Messungen der *Strahlungswärme* mit einem Schwarzkugelthermometer,
Luftbewegung mit einem Schalenkreuzanemometer,
Luftfeuchtigkeit mit einem Dosen-Präzisionshygrometer.

Aufarbeitung des Untersuchungsmaterials

Zinkbestimmungen im Serum

Die Zinkbestimmungen im Serum wurden nach der von HAAS u. Mitarb. (1967) angegebenen Methode durchgeführt.

Dabei wird Serum mit Titrisollösung verdünnt und gegen eine Eichkurve [10, 20, 50, 100 µg-% Zn(II)] atomabsorptionsspektrometrisch gemessen. Zur Erhöhung der Genauigkeit wurden drei verschiedene Verdünnungen hergestellt:

0,5 ml Serum + 4,5 ml Titrisol = 10%ige Serumverdünnung

0,5 ml Serum + 2,0 ml Titrisol = 20%ige Serumverdünnung

1,0 ml Serum + 1,5 ml Titrisol = 40%ige Serumverdünnung

Nach der Messung durch Atomabsorptionsspektrometrie wurde die Zinkkonzentration des Serums aus diesen drei Werten durch Extrapolation gewonnen.

Bestimmung des Serumkupferspiegels

Die Serumkupferbestimmung erfolgte atomabsorptionsspektrometrisch nach einem modifizierten Verfahren der Methoden von HERMANN (1962) und SUNDERMANN (1967).

3 ml Serum wurden in einem Zentrifugenglas mit 3 ml 2N Salzsäure versetzt. Nach 20 min wurde das Eiweiß mit 20 ml 5% iger Trichloressigsäure ausgefällt und nach weiterem 20minütigem Stehen bei 2500 U/min abzentrifugiert. Der enteiweißte Überstand wurde auf pH 3,0 eingestellt und im Scheidetrichter mit 2 ml 5%igem wäßrigem pyrrolidindithiocarbaminsaurem Ammonium versetzt. Durch ca. einminütiges Schütteln wurde das Serumkupfer in 3 ml Methylisobutylketon extrahiert und die Endpunktbestimmung in der organischen Phase durchgeführt. Mit wäßrigen Eichlösungen [10, 20, 50, 100 µg-% Cu(II)] wurde in gleicher Weise verfahren.

Leberdiagnostische Untersuchungen

Zur Überprüfung der Leberfunktion wurden Aktivitätsbestimmungen der Serumtransaminasen (SGOT, SGPT) und der alkalischen Serumphosphatase sowie die Papierelektrophorese des Serumeiweißes durchgeführt.

SGOT, SGPT, alkalische Serumphosphatase. Zur Bestimmung der Aktivitäten von SGOT, SGPT und der alkalischen Serumphosphatase wurden Testpackungen der Fa. Boehringer, Mannheim, verwendet.

Serumeiweiß-Elektrophorese. Das Serumeiweiß wurde papierelektrophoretisch nach der Methode von GRASSMANN und HANNIG (1952) aufgetrennt und die relativen Konzentrationen der Serumeiweißfraktionen mit einem Zeiss-Integrator ermittelt.

Apparative Arbeitsbedingungen bei den Elektrolytanalysen

Die vorgelegten Ergebnisse der Zink- und Kupferbestimmungen wurden mit einem Beckman-Spektralphotometer DU, ergänzt durch die für die Atomabsorptionsspektrometrie nötigen Zusätze und 10"-Recorder, unter folgenden Arbeitsbedingungen gewonnen:

Zink-Hohlkathoden-Lampe der Fa. Quarzlampengesellschaft Hanau, Lampenstromstärke 7 mA, Brenner: 3 Turbulenzbrenndüsen, Luftdruck 11 psi, Wasserstoffdruck 4 psi, Flamme dreifach durchstrahlt, Spaltbreite 0,05 mm, Wellenlänge 213,86 m μ .

Kupfer-Hohlkathoden-Lampe der Fa. Westinghouse, Lampenstromstärke 5 mA, Brenner: 3 Turbulenzbrenndüsen, Luftdruck 11 psi, Wasserstoffdruck 3 psi, Flamme dreifach durchstrahlt, Spaltbreite 0,06 mm, Wellenlänge 324,7 m μ .

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in Anlehnung an OSTLE (1966) und WEBER (1967). Neben Berechnungen von Mittelwerten und Standardabweichungen wurden *t*-Teste nach STUDENT und Regressionsanalysen und Korrelationsanalysen durchgeführt.

Ergebnisse

Klimamessungen

Eine Übersicht der Meßergebnisse von Temperatur, Luftbewegung und Luftfeuchtigkeit zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1. *Ergebnisse der Klimamessungen*

	Meßpunkte					
	A	B	C	D	E	F
Schwarzkugeltemperatur (° C)	43,8	50,5	54,5	66	56	54
Relative Luftfeuchte (%)	45	45	45	45	43,5	43,5
Luftbewegung (m/sec)	1	1	1	1	2,7	2,7

Die Klimaverhältnisse an den untersuchten Arbeitsplätzen ergaben relativ konstante Werte. Dabei ist hervorzuheben, daß trotz einer hohen relativen Luftfeuchtigkeit im Freien (78—85 %) diese Werte in der Werkhalle auffallend niedrig lagen (43,5—45 %).

Serumanalysen

Die in beiden Kollektiven aus den Einzelwerten errechneten Mittelwerte und Standardabweichungen finden sich in Tabelle 2.

Zinkbestimmung im Serum

Die Serumzinkkonzentrationen bei den hitzeexponierten Arbeitern ($100,8 \pm 14,1$ μ g-%) waren gegenüber dem Vergleichskollektiv ($124,1 \pm 18,3$ μ g-%) im *t*-Test hoch signifikant erniedrigt ($t = 6,3118$)¹.

1. $p < 0,001$

Kupferbestimmung im Serum

Der Mittelwert des Serumkupfergehaltes lag beim Hitzekollektiv bedeutend niedriger ($103,3 \pm 20,1 \mu\text{g}\cdot\%$) als bei den nicht hitzebelasteten Vergleichspersonen ($121,7 \pm 15,3 \mu\text{g}\cdot\%$) und erwies sich wie bei Zink als statistisch hoch signifikant ($t = 4,1954$)².

Leberdiagnostische Untersuchungen

Die Aktivitäten der *SGOT* lagen beim hitzebelasteten Kollektiv ($16,69 \pm 5,99 \text{ mU/ml}$) statistisch hoch signifikant über denen der nicht hitzebelasteten Arbeiter ($9,16 \pm 3,31 \text{ mU/ml}$) ($t = 5,870$)³.

Die Aktivitäten der *SGPT* überschritten bei den Hitzearbeitern nur leicht die obere Grenze der Norm ($12,62 \pm 6,53 \text{ mU/ml}$), waren aber dennoch höher als die des Vergleichskollektivs ($9,89 \pm 3,03 \text{ mU/ml}$). Dieser Unterschied erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant.

Die *alkalische Serumphosphatase* hielt sich bei beiden Kollektiven innerhalb des Normbereiches. Es wurde aber auch hier eine signifikante Erhöhung ($t = 2,371$)³ bei den hitzebelasteten Personen festgestellt ($31,18 \pm 10,17 \text{ mU/ml}$ bzw. $25,69 \pm 7,54 \text{ mU/ml}$).

Bei ihrer papierelektrophoretischen Auftrennung zeigten alle Fraktionen des *Serumeiweißes* in beiden Kollektiven normale Werte. Geringe Differenzen zwischen beiden Gruppen (Tabelle 2) ließen sich statistisch nicht sichern.

Diskussion

Die vorliegenden Resultate geben — ergänzend zu den Untersuchungen von SZADKOWSKI u. Mitarb. (1968) — weiteren Aufschluß über den Elektrolythaushalt chronisch hitzebelasteter Schwerarbeiter. Die jetzt gefundene *Erniedrigung des Serumzink- und Serumkupferspiegels* dieses Kollektivs ist bei einem Vergleich mit nicht hitzebelasteten Schwerarbeitern statistisch hoch signifikant. Bei Untersuchungen an den gleichen Arbeitsplätzen desselben Werkes (SZADKOWSKI u. Mitarb., 1968) fanden sich die Serum- bzw. Blutspiegel von Kalium, Calcium und Nickel ebenfalls erniedrigt. Demgegenüber lag dort die Serumnatriumkonzentration im Bereich der Norm. Dieses Phänomen wurde dahingehend interpretiert, daß der Serumnatriumspiegel unter Hitzebelastung durch einen Hyperaldosteronismus auf seinem vorgegebenen Sollwert gehalten werden kann. Für Kalium, Calcium und Nickel jedoch bestehen gegen den Verlust dieser Elektrolyte im Schweiß offenbar keine Schutzmechanismen, bzw. die percutane Elimination dieser Elemente wird durch den Hyperaldosteronismus sogar noch begünstigt. Es ist naheliegend, auch die Er-

2. $p < 0,001$

3. $p < 0,05$

Tabelle 2. Mittelwerte und Standardabweichungen der Elektrolyt-, Ferment- und Eiweißbestimmungen im Serum

	Zn ($\mu\text{g}\cdot\%$)	Cu ($\mu\text{g}\cdot\%$)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Alkalische Phosphatase (mU/ml)	Albumine (%)	Globuline		
							α_1 (%)	α_2 (%)	β (%)
Hitze Kollektiv									
<i>n</i>	53	55	34	34	34	55	55	55	55
$\bar{x}$	100,8	103,3	16,694	12,620	31,176	55,76	4,47	7,87	13,69
<i>s</i>	$\pm 14,1$	$\pm 20,1$	$\pm 5,994$	$\pm 6,532$	$\pm 10,165$	$\pm 4,94$	$\pm 0,99$	$\pm 1,88$	$\pm 2,33$
Vergleichskollektiv									
<i>n</i>	27	27	27	27	27	27	27	27	27
$\bar{x}$	124,1	121,7	9,159	9,855	25,692	56,02	4,83	7,56	12,81
<i>s</i>	$\pm 18,3$	$\pm 15,3$	$\pm 3,313$	$\pm 3,031$	$\pm 7,542$	$\pm 3,83$	$\pm 1,10$	$\pm 1,53$	$\pm 1,71$
<i>t</i>	6,3118**	4,1954**	5,870**	2,04	2,37*	0,24	1,49	0,76	1,74
									0,53

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

niedrigung des Serumzink- und Serumkupferspiegels auf eine vermehrte Schweißabsonderung zurückzuführen. Tatsächlich fand CONSOLAZIO (1964) bei experimenteller thermischer Belastung in der Klimakammer während und nach der Hitzeadaptation eine negative Kupfer-Bilanz. Eine negative Zink-Bilanz konnte er jedoch nur in der Akklimatisationsphase nachweisen. Nach dem 5. Tag der Hitzeexposition war die Zink-Bilanz ausgeglichen. Gerade unter diesen Aspekten gewinnt die Frage einer ursächlichen Bedeutung von Leberzellschäden unter Hitzebelastung für die Erniedrigung des Serumzinkspiegels besondere Wichtigkeit.

Als leberdiagnostische Untersuchungsmethoden waren unter Berücksichtigung ihrer Aussagefähigkeit und der Möglichkeiten einer Untersuchung am Arbeitsplatz die Serumeiweißelektrophorese sowie die Bestimmung der Aktivitäten von SGOT, SGPT und der alkalischen Serumphosphatase ausgewählt worden. Nach den vorliegenden Ergebnissen zeigen sich im Kollektiv keine ausreichenden Hinweise für das Bestehen einer Leberparenchymschädigung:

In der *Serumeiweißelektrophorese* ergeben sich keine pathologischen Abweichungen und keine Unterschiede zum Vergleichskollektiv.

Bei der *alkalischen Serumphosphatase* zeigt sich zwar für die Hitzearbeiter gegenüber der Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Erhöhung der Enzymaktivitäten, der Normalbereich wird jedoch in keinem Einzelfall nennenswert überschritten. Eine Korrelation der alkalischen Serumphosphatase mit der Dauer der Hitzeexposition ergibt zwar insofern eine statistisch gesicherte Beziehung, als die Enzymaktivität mit steigender Zahl der Berufsjahre abfällt (Abb. 1). Dies ist jedoch durch die Abhängigkeit der Serumaktivität vom Lebensalter, und damit nur indirekt vom Berufsalter, zu erklären, wie durch eine partielle Korrelation nachgewiesen werden konnte.

Die *Aktivitäten der SGPT* weichen statistisch nicht signifikant von den Vergleichswerten ab. Auffällig ist zwar, daß bei 34 Hitzearbeitern die SGPT-Aktivitäten in 3 Fällen deutlich oberhalb der Normgrenze liegen. Bei einem Probanden wurde zur Anamnese eine epidemische Hepatitis für das Jahr 1958 angegeben, so daß seine SGPT-Erhöhung für die vorliegende Fragestellung nicht verwertbar ist. Ein Häufigkeitsunterschied von 2 Fällen gegenüber dem Vergleichskollektiv ist jedoch aus statistischen Gründen bei dem anzuwendenden Testverfahren (χ^2 -Test) irrelevant.

Die *Aktivitäten der SGOT* zeigen die bemerkenswertesten Veränderungen. Sie weichen nicht nur statistisch hoch signifikant von den Vergleichswerten ab, sondern 28 von 34 Werten liegen außerhalb des Normbereichs. Das Gleiche gilt dementsprechend auch für den Mittelwert. Naturgemäß kann den gesteigerten SGOT-Aktivitäten allein hinsichtlich einer Leberparenchymschädigung keine wesentliche Aussagekraft zu-

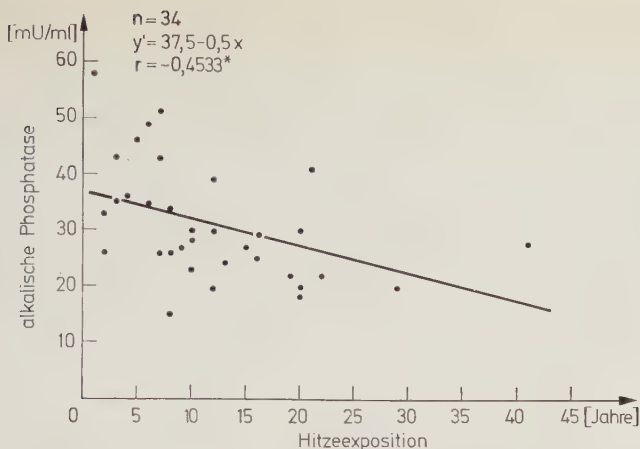


Abb. 1. Korrelation der Aktivität der alkalischen Serumphosphatase mit der Dauer der Hitzeexposition. Unter Berücksichtigung des Alters ist der partielle Korrelationskoeffizient $r_{\text{part}} = 0,2294$

gesprochen werden. Bereits 1965 hatte BEDRAK tierexperimentell nach Hitzeadaptation eine signifikante Erhöhung der SGOT nachgewiesen, ohne jedoch dafür eine hinreichende Erklärung geben zu können. Die dort im Tierversuch beschriebenen Enzymveränderungen im Hitzestress können nach den hier vorgelegten Resultaten auch beim Menschen beobachtet werden. Während der Durchführung der eigenen Untersuchungen publizierten BEDRAK u. Mitarb. (1967) Ergebnisse, nach denen man annehmen muß, daß die SGOT-Erhöhen Folge einer gesteigerten Aldosteronsekretion im Rahmen der Hitzeakklimatisation sind. Eine Applikation von Aldosteron hatte dagegen keine Steigerung der SGPT-Aktivitäten zur Folge. Insgesamt ist der von FALBRIARD u. Mitarb. (1955), HELLMANN u. Mitarb. (1956), LEITHEAD (1963) und BRAUN u. Mitarb. (1967) unter Hitzeeinwirkung nachgewiesene Hyperaldosteronismus somit indirekt erneut bestätigt.

Obwohl bei den durchgeführten Untersuchungen Leberparenchymschäden nicht objektiviert werden konnten, so schließen sie jedoch nicht aus, daß die chronische Hitzebelastung einen Einfluß auf die Leberfunktion nehmen kann. Da die für die Leberdiagnostik relevanten Enzyme — wie oben dargelegt — durch den sekundären Hyperaldosteronismus in ihren Aktivitäten beeinflusst werden und andere leicht durchführbare „Lebertests“ von vornherein wenig Aussagekraft besitzen, dürfte sich die Frage hitzebedingter Leberparenchymschäden unter Arbeitsplatzbedingungen kaum klären lassen. Eine Überprüfung von Partialfunktionen der Leber durch Bromthaleintest, Galactose- oder Bilirubin-

belastung u.ä. bedarf Bedingungen, wie sie während der Arbeitsschicht nicht eingehalten werden können. Eine letztliche Abklärung auch hinsichtlich der Art einer eventuellen Leberschädigung ist ohnehin nur durch biotisch-histologische Techniken zu erwarten.

Trotz dieser Einschränkung ist durch die hier gefundenen Ergebnisse mit hinreichender Wahrscheinlichkeit dargelegt worden, daß die Erniedrigung des Serumzinkspiegels nicht einer hitzebedingten Leberschädigung zur Last gelegt werden kann. Sie dürfte ebenso wie die verminderte Serumkupferkonzentration ausschließlich Folge einer negativen Bilanz dieser Metalle sein. Damit wirkt der Hyperaldosteronismus auch für diese Metalle nicht protektiv gegen einen Verlust im Schweiß, wie nach den Untersuchungen von SZADKOWSKI u. Mitarb. (1969) zu erwarten war.

Herrn Dr. med. R. RINGER und Dr. med. J. WINKLER, Werksärzte der Maximilians-Hütte, sei für ihr freundliches Entgegenkommen herzlich gedankt.

Literatur

- BEDRAK, E.: Blood serum enzyme activity of dogs exposed to heat and muscular exercise. *J. appl. Physiol.* **20**, 587 (1965).
- R. HAMMER, and S. GOLDBERG: Plasma enzymes in relation to aldosterone administration and heat acclimatization in rats. *J. appl. Physiol.* **22**, 297 (1967).
- BERSIN, Th.: *Biochemie der Mineral- und Spurenelemente*. Frankfurt: Akadem. Verlagsges. 1963.
- BERTRAND, D., and A. DE WOLF: On the necessity of zinc trace element for the synthesis of tryptophan in *Aspergillus niger* and its possible replacement by cadmium. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **249**, 2237 (1960).
- — On the need for zinc, as a oligoelement, for the synthesis of tyrosine by *Aspergillus niger*. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **250**, 2951 (1960).
- BLAMBERG, D. L., U. B. BLACKWOOD, W. C. SUPPLEE, and G. F. COMBS: Effect of zinc deficiency in hens on hatchability and embryonic development. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **104**, 217 (1960).
- BRAUN, W. E., J. T. MAHER, and R. F. BYROM: Effect of exogenous d-aldosterone on heat acclimatization in man. *J. appl. Physiol.* **23**, 341 (1967).
- CONSOLAZIO, C. F., R. A. NELSON, L. R. O. MATOUSH, R. C. HUGHES, and P. URONE: The trace mineral losses in sweat. *U. S. armed. med. res. and nut. lab.* **284** (1964).
- EMINIANS, J., M. ZIAT, and J. G. REINHOLD: Zinc Metabolism. *Clin. Pediat. (Phila.)* **6**, 603 (1967).
- ESCHSTRUTH, R.: Diss. Erlangen, 1969 (in Vorbereitung).
- FALBRIARD, A., A. F. MULLER, R. NEHER et R. S. MACH: Etude des variations de l'aldostéronurie sous l'effet de surcharges en potassium et de déperditions rénales et extrarénales de sel et d'eau. *Schweiz. med. Wschr.* **85**, 1218 (1955).
- GRASSMANN, W., u. H. HANNIG: Ein Verfahren zur papierelektrophoretischen Untersuchung der Serumproteine. *Hoppe-Seylers physiol. Chemie.* **290**, 1 (1952).
- HAAS, Th., G. LEHNERT u. K. H. SCHALLER: Atomabsorptionsspektrometrische Zinkbestimmung im Serum. *Beckman Rep.* **2/3**, 3 (1967).
- HALSTED, J. A., B. HACKLEY, C. RUDZKI, and J. C. SMITH JR.: Plasma zinc concentration in liver disease. *Gastroenterology* **54**, 1098 (1968).

- HELLMANN, K., K.J. COLLINS, C.H. GRAY, R.M. JONES, J.B. LUNNON, and J.S. WEINER: The excretion of urinary adrenocortical steroids during heat stress. *J. Endocr.* **14**, 209 (1956).
- HERMANN, R., u. W. LANG: Serumkupferanalysen mit Hilfe der Absorptions-Flammenphotometrie. *Z. klin. Chem.* **182**, 1 (1962).
- HÖGL, O., u. H. SULSER: Mitt. Lebensmittelunters. Hyg. **42**, 286 (1951). Zit. in Th. Bersin, *Biochemie der Mineral- und Spurenelemente*. Frankfurt: Akad. Verlagsges. 1963.
- KAHN, A.M., and R.S. OZERAN: Liver and serum zinc abnormalities in rats with cirrhosis. *Off. Pub. Amer. Gastroent. Ass.* **53**, 193 (1967).
- KALLAI, L., M. KELER-BACOKA, M. MARIMCOVIC, S. KNEZEVIC, A. STOJANOVSKI u. S. KOSUTIC: Zinkwerte im Serum bei Leberkrankheiten. *Schweiz. med. Wschr.* **98**, 1007 (1968).
- LEITHEAD, C.S.: Water and electrolyte metabolism in the heat. *Fed. Proc.* **22**, 901 (1963).
- LOUGHLIN, R.E., M.T. MCQUILLAN, and V.M. TRIKOJUS: The influence of thyrotropic hormone and methyl-thiouracil on the "cystein-thyrosinase" (and proteinase) activity of the thyroid gland of the rat. *Endocrinology* **66**, 773 (1960).
- MANN, T., and D. KEILIN: *Proc. roy. Soc.* **126**, 303 (1938). Zit. in Th. Bersin, *Biochemie der Mineral- und Spurenelemente*. Frankfurt: Akad. Verlagsges. 1963.
- OSTLE, B.: Statistics in research. Ames Iowa: The Iowa State University press 1966.
- POPPER, H., u. F. SCHAFFNER: Die Leber. Stuttgart: G. Thieme 1961.
- PRASAD, A.S., D. OBERLEAS, J.A. HALSTED, and R.S. COLLINS: Determination of zinc in biological fluids by atomic absorption spectrophotometry in normal and cirrhotic subjects. *J. Lab. Clin. Med.* **66**, 508 (1965).
- A.R. SCHULERT, H.H. SANDSTEAD, A. MIALE JR., and Z. FARID: Zinc, iron, and nitrogen content of sweat in normal and deficient subjects. *J. Lab. Clin. Med.* **62**, 84 (1963).
- SCHOEN, R., u. H. SÜDHOF: *Biochemische Befunde in der Differentialdiagnose innerer Krankheiten*. Stuttgart: G. Thieme 1965.
- SCHROEDER, H.A., A.P. NASON, I.H. TIPTON, and J.J. BALASSA: Essential trace metals in man: Copper. *J. chron. Dis.* **19**, 1007 (1966).
- — — — Essential trace metals in man: Zinc. *J. chron. Dis.* **20**, 179 (1967).
- SEICHIRO, T.: *Chem. Abstr.* **54**, 712 (1960). Zit. in Th. Bersin, *Biochemie der Mineral- und Spurenelemente*. Frankfurt: Akad. Verlagsges. 1963.
- SHAPIRO, S.K., and D.A. YPHANTIS: Evidence for the participation of metals in a transmethylation. *Arch. Biochem.* **82**, 477 (1959).
- STENSHOLT, G., u. M. FLIKKE: 4. Int. Kongr. Biochem. Wien 1958. Zit. in Th. Bersin, *Biochemie der Mineral- und Spurenelemente*. Frankfurt: Akad. Verlagsges. 1963.
- STEFFENSEN, D.: Dwarf Drosophila produced by ethylene diamine tetra-acetic acid: a relationship to chelation of zinc. *Nature (Lond.)* **180**, 4502 (1957).
- SUNDERMANN, F.W., JR., and N.O. ROSZEL: Measurements of copper in biologic materials by atomic absorption spectrometry. *Amer. J. clin. Path.* **48**, 286 (1967).
- SZADKOWSKI, D., K. LINDNER, G. LEHNERT u. K.H. SCHALLER: Kybernetische Probleme der Arbeitsmedizin: III. Mineral- und Spurenelementanalysen im Blut chronisch hitzebelasteter Schwerarbeiter. *Int. Arch. Gewebepath. u. Gewebehyg.* **24**, 287 (1968).
- E. WEIMERSHAUS, K. LINDNER, K.H. SCHALLER, u. G. LEHNERT: Einfluß von Aldosteron auf den Interflux und Efflux arbeitsmedizinisch relevanter Mineralien und Spurenelemente des menschlichen Organismus. *Int. Z. angew. Physiol.* **27**, 99—109 (1969).

- VALEE, B. L., u. J. H. R. KÄGI: Zur Bedeutung des Zinks im Stoffwechsel. Schweiz. med. Wschr. **6**, 132 (1958).
- WEBER, E.: Grundriß der biologischen Statistik. Stuttgart: Fischer 1967.
- WENDEL, O. W.: Lancet **1961** I, 1292. Zit. in Th. Bersin, Biochemie der Mineral- und Spurenelemente. Frankfurt: Akad. Verlagsges. 1963.
- WINKLER, J.: Persönl. Mitteilg., 1968
- WOLFF, H.: Das Serumzink und seine klinischen Eigenschaften. Klin. Wschr. **29**, 94 (1951).
- , u. H. KÖSTLER: Das Erythrocytenzink und seine klinische Bedeutung. Klin. Wschr. **29**, 93 (1951).

Dr. med. D. SZADKOWSKI
Institut für Arbeits- und Sozial-Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
8520 Erlangen, Schillerstraße 25

Lebenslauf

Am 15. 11. 1943 wurde ich als einziges Kind des Stadt-Oberamtsrates Josef Ehrhardt und seiner Ehefrau Maria, geb. Bichler, in Rosenheim geboren.

Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschule in Bad Aibling. Anschließend trat ich auf das Humanistische Gymnasium in Rosenheim über, wo ich 1963 die Reifeprüfung ablegte.

Nach meiner Schulzeit leistete ich meinen einjährigen Pflichtwehrdienst ab und wurde am 30. 9. 1964 als Fahnenjunker der Reserve aus der Bundeswehr entlassen.

Zu Beginn des Wintersemesters 1964/65 immatrikulierte ich mich zum Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen und legte im März 1967 die ärztliche Vorprüfung ab.

Gegenwärtig bin ich im 4. klinischen Semester und werde voraussichtlich nach dem Wintersemester 1969/70 mit dem Staatsexamen beginnen. *Examen bestanden am 10.7.70*

Horst-Peter Ehrhardt

